

Sütçü ineklerde erken postpartum dönemde ovaryum aktivitesinin uyarılması üzerine çalışmalar

Mustafa KAYMAZ

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet: Bu çalışmada, erken postpartum dönemde GnRH, PGF₂α, betamimetik ve betablokörlerin kullanımının reproduktif performansa etkileri araştırıldı. Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan toplam 50 baş inek 5 gruba ayrıldı. Grup I'ı (Kontrol) postpartum (pp) 15-34. günlerde bulunan inekler oluşturdu. Bu gruba herhangi bir uygulama yapılmadı. Grup II, III, IV ve V'e postpartum 15. günde 100 µg Gonadorelin kas içi yolla yapıldı. Grup II ve IV'te bulunan ineklere postpartum 25, 26, 27, 28, 29 ve 30. günlerde bir betamimetik preparatı olan Bamethane sulphate (BS) 1 mg/kg dozunda intravenöz yolla enfüze edildi. Bu uygulamayı takiben Grup II ve III'deki hayvanlara postpartum 31. günde Cloprostenol kas içi yolla enjekte edildi. Grup IV ve V'te bulunan hayvanlara ise postpartum 31. günde 120 mg/kg dozundaki bir betablokör preparatı olan Propranolol 1 saat süre ile intravenöz yolla enfüze edildi. Kan progesteron değerlerinin saptanması amacı ile Grup I (kontrol), II ve IV'de bulunan ineklerden pp. 15, 18, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ve 34. günlerde kan örnekleri alındı. Grup II ve IV'de BS uygulamasından önce ve 1 saat sonra ikinci kan örnekleri alındı. Grup III ve V'den pp 15, 18, 31 ve 34. günlerde kan örnekleri toplanırken Grup V'de pp 31. günde Propranolol uygulamasını takiben 1 saat sonra kan örneği alındı. Postpartum 34. günden sonra östrus gösteren tüm hayvanlar tohumlandı. Çalışmada, buzağılama-ilk östrus aralığı gruplara göre sırasıyla 41.22 ± 15.53, 33.66 ± 1.41, 33.75 ± 0.46, 39.33 ± 3.35 ve 37.22 ± 1.20 gün, buzağılama-tekrar gebe kalma aralığının ise sırasıyla 59.7 ± 29.2, 50.87 ± 12.30, 52.75 ± 13.78, 57.86 ± 14.48 ve 64.13 ± 18.57 gün olduğu saptandı. Her gebelik için gereken tohumlama sayıları gruplarda sırasıyla 1.75 ± 0.88, 1.87 ± 0.64, 1.87 ± 0.64, 2.0 ± 0.81 ve 2.25 ± 0.88 olarak tespit edildi. Çalışma süresince gebe kalan ineklerin oranları Grup I, II, III, ve V'de %80, Grup IV'de %70, ilk tohumlamada gebe kalma oranları Grup II, III, IV ve V'de %20, Grup I'de (Kontrol) %40, ikinci tohumlamada gebe kalma oranları Grup I ve V'de %20, Grup II ve III'de %50 ve Grup IV'de %30, son olarak üçüncü tohumlamada gebe kalma oranları Grup I (Kontrol) ve IV'de %20, Grup II ve III'de %10 ve Grup V'de %40 olarak saptandı. İlk tohumlama öncesinde 11 inekte anöstrus ve metritis tablosuyla karşılaşıldı. Betamimetik uygulanan gruplarda kan progesteron değeri, uygulanmayanlara oranla tüm çalışma süresince belirgin bir şekilde fazla bulundu. Betablokör ilacı (Propranolol) uygulamasını takiben kan progesteron konsantrasyonundaki düşüşün 60 dakika kadar devamlılığını koruduğu ve daha sonra uygulama öncesi seviyesine tekrar yükseldiği tespit edildi. Sonuç olarak, GnRH+PGF₂α ve GnRH+Betamimetik+PGF₂α uygulamaları sonrasında elde edilen bulgular, bu kombinasyonların erken postpartum dönemde bazı kriterler gözönüne alınarak kullanılmasında bir sakıncanın olmadığını; aksine, ovaryum fonksiyonlarının başlaması ve buzağılama-tekrar gebe kalma aralığının kısaltılmasında kullanılabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Betablokör ve betamimetik ilaçlar, GnRH, PGF₂α, postpartum dönem, süt ineği

Studies on the induction of ovarian activity in the early postpartum period in dairy cows

Summary: In this study, it was aimed to determine effects on the reproductive performance of the administration of GnRH, PGF₂α, beta-adrenomimetic and betablockers in the early postpartum period in dairy cows. Fifty postpartum cows were divided into 5 groups. Group I (n=10) was served as control. In Group II, III, IV and V, 100 µg GnRH (Gonadorelin, Ovarelin, DIF) was injected intramuscularly, on the 15th days of postpartum (pp). In Group II and IV betaadrenomimetic drug (Bamethane sulphate, BS, SIGMA) was infused (1mg/kg/day) intravenously between days 25-30 pp, and then on the day 31st 2 ml PGF₂α (Cloprostenol Na) was injected intramuscularly. In Group IV (n=10) and V (n=10), 120 µg/kg betablocker drug (Propranolol, P, SIGMA) was administered intravenously on the 31st day of postpartum. In Group V (n=10), GnRH was given intramuscularly 15th day of pp and P was infused in one hour time via intravenously on the 31st day of pp. Blood samples were collected for progesterone assay on days 15, 18, 25, 26, 27, 28, 29, 30 in Group I, II, IV, and especially in the Group II and IV blood samples were taken before and 1 hour after BS infusions. In the Group III and V'samples were collected on days 15, 18, 31, 33, 34 pp and 1 hour before and 1 hour after the P administration (Day 31st pp). Animals were artificially inseminated after postpartum 34th day. As a result of this study, the interval between parturition and first oestrus was determined as 41.22 ± 15.53, 33.66 ± 1.41, 33.75 ± 0.46, 39.33 ± 3.35 and 37.22 ± 1.20 days, open period was determined as 59.7 ± 29.2, 50.87 ± 12.30, 52.75 ± 13.78, 57.86 ± 14.48 and 64.13 ± 18.57 days, the number of inseminations for each pregnancy was determined as 1.75 ± 0.88, 1.87 ± 0.64, 1.87 ± 0.64, 2.0 ± 0.81 and 2.25 ± 0.88, respectively. Pregnancy rates in group I, II, III, and V were 80% and in the Group IV 70%. Pregnancy rates at first insemination were, 20% in group II, III, IV and V, and 40% in Group I. Pregnancy rates at second insemination were 20% in group I and V, 50% in group II and III, 30% in the Group III. Pregnancy rates at third insemination were 20% in group I and IV, 10% in Group II and 40% in Group V. Totally 11 cows had anoestrus before first insemination and metritis. Blood progesterone concentrations significantly increased within the 1 hour period after BS infusion. At the end of the first hour, progesterone concentrations decreased but not the preinjection values. The progesterone concentration was decreased after P infusion and was protected these level approximately 60-70 minutes and soon after was increased up to the preinfusion level. It can be concluded that the administration of GnRH+betamimetic+PGF₂α during the early postpartum period could be used because of the shortened of the parturition-first oestrus interval and open period. However, based on this study the use of betablockers either with GnRH or GnRH+betamimetic infusions did not improve the fertility.

Key words: Betablockers, betamimetics, dairy cows, GnRH, PGF₂α, postpartum period

Giriş

Yavru zarlarının atılmasından sonra postpartum evrede bulunan uterus involüsyon sürecine girer. Invölüsyon tekrar gebelik oluşumu için en uygun ortamı yaratma amacıyla oluşmaktadır (48).

Klinik gözlemlere ve rektal muayene bulgularına göre uterus involüsyonu sütçü ineklerde 26-52. günde (38,43) tamamlanırken, etçi ineklerde 38-56. günde sona ermektedir. Invölüsyonun ultrasonografi ile izlenmesi sonunda bu sürenin 41.5 ± 5.8 gün olduğu tespit edilmiştir (17).

Postpartum ovaryum aktivitesi ve uterus involüsyonu ile postpartum ilk östrus arasındaki süreyi yazarlar sütçü ineklerde 30-76 gün, etçi ineklerde ise 40-68 gün olarak bildirmektedir (4,15,38,43). Yapılan bir çalışmada ultrasonografi ile ovaryum fonksiyonları izlenmiş ve postpartum ilk östrus 21.7 ± 7.3 gün tespit edilmiştir (17).

Sığırlara östrus sikluslarının 12-16. gününde çiftleşme öncesi yüksek dozda (100 µg) tek aplikasyon şeklinde uygulanan GnRH'nin korpus luteum'dan salınan progesteronda artışa neden olduğu ve kısa östrus sikluslarının eliminasyonu ile, sonraki ya da izleyen östrusta gebe kalma oranını arttırdığı bildirilmektedir (47,48,51).

Postpartum 14-28. günler arasında 25 mg Dinoprost'un tek uygulamasının gebe kalma oranında belirgin bir gelişmeye neden olduğu da araştırmacılar tarafından desteklenmektedir (48).

Katekolaminlerin ovaryumdaki follüküllerin gelişme ve farklılaşmasında rolü olduğu belirginse de bunların ovulasyonda follüküler ruptur ve korpus luteum fonksiyonu üzerindeki etkileri tam belirginlik kazanmamıştır. Ovaryum damarlarının myojenik tonusunun katekolaminler tarafından düzenlendiği ve östrojenlerin ovaryum beyaz kas hücrelerinde adrenerjik reseptörleri arttırdığı belirtilmektedir (10,46). Adrenerjik (sempatik) sinir lifleri, kolinerjik (parasempatik) sinir liflerine göre ovaryumda daha bol bulunmakta ve ovaryuma ovarian pleksustan ovaryum arteri ile beraber giren damarlarla ve suspensor ligament yolu ile girmektedirler (26,44,46,49,50). Korpus luteum'un yaşam süresi sırasında ihtiva ettiği β-adrenerjik reseptör konsantrasyonu gelişmemiş veya olgun Graaf follükülünün granuloza hücrelerinin ihtiva ettiği yoğunluktan daha fazladır. Korpus hemorajikumun β-reseptör içeriği immature veya olgun granuloza hücrelerine göre 5-15 kat daha fazladır. Deksamethazon gibi hormonların β₁ alt tipinden β₂ alt tipine dönüşü gerçekleştirdiği bildirilmektedir (36,40). Luteal doku adrenerjik stimülasyona oldukça duyarlıdır (40).

Katekolaminlerin progesteron sekresyonu üzerindeki stimüle edici etkisi β-reseptörler ve c-AMP aktivasyonu yolu ile olmakta ve bu nedenle androjen biyosentezinin uyarılması β-adrenerjik stimülasyonla gerçekleşmektedir (26,28).

Memeli ovaryumu follükülün değişik gelişme dönemlerinde, follükül duvarında bulunan non-vasküler adrenerjik sinirler yolu ile innerve edilirler (18).

Sempatomimetik ilaçlar bir diğer adıyla katekolaminler, efektör organları adrenerjik reseptörler üzerinden direk ve/veya indirek olarak etkileyen ve sempatik sinir stimülasyonunun bu organlardaki etkilerini taklit eden ilaçlardır. Birçok türde ovaryuma ve korpus luteuma ait β-reseptörlerin adrenalin ve noradrenalin gibi β-mimetik ilaçlar tarafından aktivasyonu inek, rat, tavşan, koyun, domuz gibi hayvanlarda adenilat siklaz enzimini aktive ederek progesteronun salınımına neden olmuştur (25,27,35,37,50).

Adrenerjik reseptörler hücre membranının dış yüzü üzerinde yerleşmiş makromoleküllerdir. β₁ ve β₂ reseptör blokörü olan propranolol tüm katekolaminlere eşit derecede etki etmektedir (19).

Beta-adrenerjik reseptörler, duyarlı hücrelerin membranının dış yüzünde yerleşmiş olan (13,20) ve β-agonist ve antagonist maddeleri tanıyıp onlarla geri dönüşümlü olarak birleşen noktalar (20). Bu ilaçlar β-adrenerjik reseptörleri geri dönüşümlü bir şekilde bloke ederek sinir stimülasyonunun veya izoprenalin veya diğer β-mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini antagonize ederler. Tüm β-adrenoreseptör bloke edici ilaçlar katekolaminlerin ve diğer sempatomimetiklerin etkilerini β-adrenerjik reseptörlerde yarış halinde bloke ederler (20). Propranolol lokal anestetik ilaçlar gibi ek-sitabl hücrelerin membranlarında sodyum kanallarını bloke ederek membranı depolarizasyona karşı stabilize eder. (20,23). Yapılan bir çalışmada luteal evrede bulunan koyunlara uygulanan propranolol'ün periferik progesteron konsantrasyonunu düşürdüğü, β₂-adrenerjik agonistlerinin (ritodrin, salbutamol) ise progesteron seviyesini arttırdığı tespit edilmiştir (49). Propranolol aynı zamanda LH'nin progesteron sentezi üzerindeki stimüle edici etkisini de bloke etmiş ve bunun luteotrofik ve adrenerjik reseptörler arasında biyokimyasal bir bağlantı olduğu düşüncesini ortaya çıkartmıştır (16). Bir betareseptör blokörü olan Carazolol'ün ineklere uygulanmasından sonra östrojen konsantrasyonunda bir azalmaya rastlanmış, progesteron ve LH konsantrasyonlarında az miktarda bir yükselme tespit edilmiştir (25).

Katekolaminler preovulatoör dönem içerisinde follüküler hücre farklılaşmasını uyarırken, ayrıca ovulasyon sırasında follüküler duvar kontraksiyon/relaksasyonunda da görev almaktadır (46). *In vivo* çalışmalarda katekolaminler follüküler büyümeyi, ovulasyonu ve ovaryumun myojenik tonusunu değiştirmektedirler. Follüküler steroidogenezis ve ovaryum kan akımının adrenerjik stimülasyonunun potansiyel ilişkisi değerlendirilmemiştir (46).

Sığırlarda yapılan bir çalışmada β₂-antagonistlerinin fertilité üzerindeki etkisi araştırılmış ve postpartum ilk tohumlama zamanında yapılan tedavilerde sonucun iyi olmadığı bildirilmiştir. Tohumlamayı takiben uygulanan β blokör ajan Carazolol uygulamasından sonra gebe kalma oranını %62.9 oranında, GnRH %58.8 oranında bulunmuştur. En az iki kez tohumlanan hayvanlar veya in-

fertilite tedavisi gören hayvanlar Carazolol veya GnRH sağıtımından sonra daha yüksek oranda gebe kalmışlardır (21).

Sunulan çalışmada, erken postpartum dönemde bulunan sütçü ineklere GnRH, PGF₂α ve betamimetik ve betablokörlerin çeşitli alternatiflerle kullanılması ve bunların fertilite parametreleri üzerindeki etkilerinin gözlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot

Bu çalışma, Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü (TIGEM) Karacabey Tarım İşletmesi Müdürlüğünde bulunan 50 baş inek üzerinde yapıldı. Doğum sonrası 10-14. günlerinde yapılan rektal muayeneleri sonrasında çalışmaya alınacak 50 baş inek kesin olarak belirlendi. İnekler 10'ar başlık, biri kontrol olmak üzere 5 gruba ayrıldı ve sürü içerisinde seçilebilecek şekilde işaretlendi.

Grup I, kontrol grubu olarak ayrıldı ve bu gruptaki hayvanlara herhangi bir uygulama yapılmadı. Gruplara bölünen hayvanlardaki uygulamalar Tablo 1'de özetlenmiştir. Grup II'yi oluşturan hayvanlara (n=10) doğumu izleyen 15. gün 50 µg/ml Gonadorelin içeren GnRH preparatından (Ovarelin, DIF) 100 µg (2ml) kas içi yolla enjekte edildi ve doğum sonrası 25, 26, 27, 28, 29 ve 30 günlerde intravenöz yol ile 1 mg/kg dozunda Bamethane sulphate (SIGMA) uygulandı. Doğumu izleyen 31. gün 236 µg/ml Cloprostenol sodyum içeren PGF₂α analogundan (Estrumate) 2 ml kas içi yolla enjekte edildi. Grup III, doğumu izleyen 15. gün 50 µg/ml Gonadorelin içeren GnRH preparatından 100 µg kas içi yolla enjekte edildi. Doğum sonrası 31. gün 236 µg/ml Cloprostenol Na içeren PGF₂α analogundan (Estrumate) 2 ml kas içi yolla enjekte edildi. Grup IV'e doğum sonrası 15. gün 50 µg/ml Gonadorelin içeren GnRH preparatından 100 µg/ml kas içi yolla enjekte edildi. İneklere doğum sonrası 25, 26, 27, 28, 29 ve 30 günlerde intravenöz yol ile 1 mg/kg dozunda Bamethane sulphate (SIGMA) uygulandı. Hayvanlara doğum sonrası 31. günde 120 µg/kg (2 µg/kg/dak) dozunda 1 saat süre ile intravenöz yolla DL-Propranolol HCl (SIGMA) uygulandı. Grup V'e ise, doğum sonrası 15. gün diğer gruplarda olduğu gibi 50 µg/ml Gonadorelin içeren GnRH preparatından 100 µg kas içi yolla enjekte edildi, hayvanlara doğum sonrası 31. günde 120

µg/kg (2 µg/kg/dak) dozunda 1 saat süre ile intravenöz yolla DL-Propranolol HCl (SIGMA) uygulandı.

Grup I'deki (Kontrol) ineklerden doğumu izleyen 15, 18, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ve 34. günlerde, Grup II'den doğumu izleyen 15, 18, 31, 33, 34. günlerde tek, 25, 26, 27, 28, 29, 30. günlerde ise uygulama öncesi ve 1 saat sonrası olmak üzere iki kez aynı yöntemle kan alındı. Grup III'te bulunan ineklerden doğumu izleyen 15, 18, 31, 33 ve 34. günlerde kan alındı. Grup IV'teki ineklerden ise doğum sonrası 15, 18, 33 ve 34. günlerde tek, 25, 26, 27, 28, 29, 30 ve 31. günlerde ise uygulama öncesi ve 1 saat sonrası olmak üzere iki kez kan alındı. Grup V'ten doğumu izleyen 15, 18, 33 ve 34. günlerde tek ve 31. günde uygulama öncesi ve 1 saat sonrası olmak üzere 2 kez kan alındı. Alınan kan örneklerinden elde edilen serumlar çalışma sonunda hormon analizlerinin yapılacağı Lalahan Hayvan Sağlığı Nükleer Araştırma Enstitüsü Fizyoloji Laboratuvarına iletilmek üzere -20°C'de saklandı. Kan progesteron düzeyleri Marcus ve Hackett (30)'in bildirdiği EIA yöntemi ile ölçüldü.

Çalışmaya alınan inekler sağım sonrası çıktıkları paddoklarda sabah ve akşam olmak üzere günde iki defa izlendi. Östruslar tohumlama öncesi rektal muayene uygulamasıyla ovaryumdaki yapıların incelenmesiyle doğrulandı. Otuz dördüncü günden sonra östrus gösteren inekler suni tohumlama yoluyla tohumlandı. Çeviren hayvanlarda en fazla 3 tohumlama yapıldı. Gebelikler tohumlama sonrası 45. günde yapılan rektal muayene sonuçlarına göre tespit edildi. Elde edilen sonuçlara göre: buzağılama ilk-östrus aralığı, buzağılama-gebe kalma aralığı, her gebelik için gereken tohumlama sayısı ve gebe kalma oranları gibi fertilite parametreleri üzerinde değerlendirilmeler yapıldı.

İstatistiksel analizler student t-test yöntemine göre yapıldı.

Bulgular

Çalışmada elde edilen bulgular Grup I (Kontrol), Grup II (GnRH+betamimetik+PGF₂α), Grup III (GnRH+PGF₂α), Grup IV (GnRH+betamimetik+betablokör), Grup V (GnRH+betablokör) ayrı ayrı değerlendirilmiş ve sonuçlar Şekil 1'de birleştirilerek sunulmuştur. Elde edilen reproduktif parametreler Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Gruplarda ilaçların uygulama zamanları.

Table 1. Application time of the drug according to groups.

Günler	Gruplar			
	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
15	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH
25	BM		BM	
26	BM		BM	
27	BM		BM	
28	BM		BM	
29	BM		BM	
30	BM		BM	
31	PGF ₂ α	PGF ₂ α	BB	BB

Tablo 3'de ise kullanılan çalışma gruplarında belirlenen zamanlarda kan progesteron değerleri sayısal olarak yansıtılmaktadır.

Postpartum 25 ile 30. günler arasında betamimetik (Bamethane sulphate) uygulamasından sonra kan progesteron değerlerinde 60. dakikamın sonunda belirgin bir artış saptanmış ($p=0.05$) ve daha sonra uygulama öncesi seviyesine ulaşmıştır. Postpartum 31. günde uygulanan betablokör (Propranolol) progesteron değerini 2.37 ± 0.27 ng/ml'den 1. saatin sonunda 1.45 ± 0.32 ng/ml'ye düşürmüştür. 1. saatin sonunda tekrar uygulama öncesi seviyesine yükselerek bu yükselişini sürdürmüştür.

Uygulama sonrası ikinci günde (pp 33. gün) progesteronun tekrar uygulama öncesi düzeyine yakın bir düzeye (2.43 ± 0.63) yükseldiği ve bu artışı pp 34. günde de sürdürdüğü gözlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Modern sütçü yetiştirmelerde postpartum dönem, fertilitenin sürekliliği yönünden oldukça önemlidir. Postpartum dönemde ortaya çıkan ve sıkça rastlanılan sakin kızgınlık, uterus enfeksiyonları gibi patolojik olguların ortadan kaldırılmasının yanısıra, klinik açıdan önem taşıyan uterus involüsyonunun ve ovaryum aktivitesinin hızlandırılması ve gözlenebilir östrusların daha erken bir dönemde başlatılması verimlilik ve ekonomi açısından arzu edilen özelliklerdir.

Normal doğum yapmış ineklerde doğum-ilk östrus arasındaki süre sütçü ineklerde 30-76 gün, etçi ineklerde ise 40-68 gün olarak bildirilmiştir (4,15,38,43). Kamimura ve ark. (17), ultrasonografi ile yaptığı çalışmada postpartum ilk östrusu 21.7 ± 7.3 gün olarak saptamıştır. Çalışmada, kontrol grubundaki hayvanlarda buzağılama-ilk

östrus arası süre 41.22 ± 15.53 gün olarak bulunmuştur. Bu bulgu, kontrol grubuyla yukarıda belirtilen araştırmacıların bulguları arasında bir benzerlik olduğunu göstermektedir.

Çalışmada doğum sonrası GnRH+betamimetik+PGF₂α uygulanan 10 inekte buzağılama-ilk östrus arası süre postpartum 32-37. günler arasında ortalama 33.66 ± 1.41 gün olarak bulunmuştur. Bu bulgu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 7.5 günlük bir kısalma göstermiştir. Bulgular araştırmacıların (4,15,38,43) normal ineklerde belirttikleri 30-76 gün sınırları içerisinde kalmaktadır. Çalışmada minimal sınıra Grup II'de yaklaşmıştır.

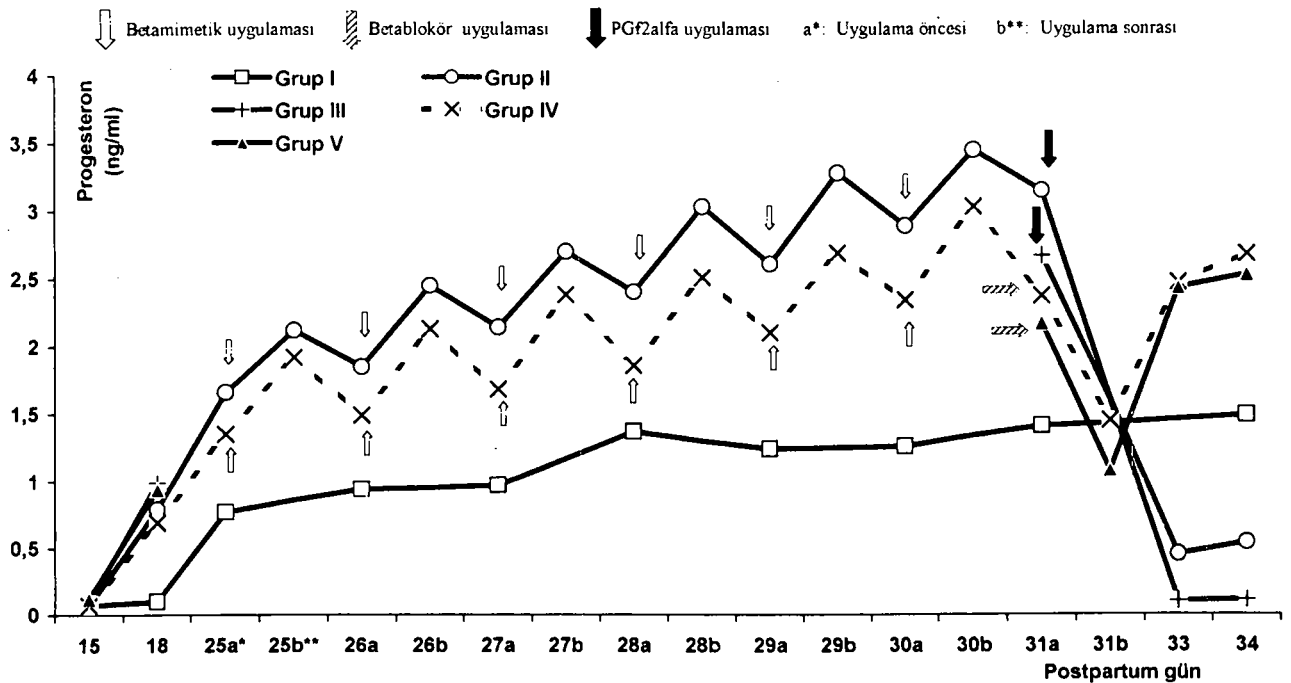
Araştırmacılar (9,14,31,33,45), hormon preparatlarının uygulandığı gruplarda buzağılama-ilk östrus arasındaki sürenin kısalmadığını vurgulamışlar ve çalışmada da bu bulgulara benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Vural (48), postpartum 14. günde GnRH, bunu takip eden 10. günde PGF₂α uygulamasının buzağılama-ilk östrus aralığını önemli ölçüde kısalttığını belirtmiştir.

Grup II'de en düşük buzağılama-ilk östrus aralığının elde edilmesinin nedeni birçok araştırmacının belirttiği gibi (2,35,40,44,46) betamimetik etki yapan ilaçlar tarafından adenilat siklaz enziminin aktive edilmesiyle progesteron salınımındaki artış ve bu nedenle de izleyen östrus beldeklerinin daha belirgin olmasına bağlanabilir.

Grup IV'de buzağılama-ilk östrus aralığının uzun olmasının nedeni ise betamimetiklerin progesteronu arttırmalarına karşın (2,35,40,44,46), betablokörlerin progesteron hormonunu azaltmalarına rağmen (16,26,49,50) PGF₂α kadar yeterli bir luteolizise neden olmamalarıdır.

Araştırmacılar (1,3,32,34,41), postpartum dönemde patolojik olgu göstermeyen ineklerde buzağılama-tekrar



Şekil 1. Gruplara göre kan progesteron değerleri ve yapılan uygulamalar.

Figure 1. Drug application times and blood progesterone levels according to groups.

Tablo 2. Reprodüktif parametreler.
Table 2. Reproductive parameters.

Parametreler	Grup I (Kontrol. n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)	Grup IV (n=10)
Buzağılama - ilk östrus aralığı (gün)	41.22 ± 15.53	33.66 ± 1.41	33.75 ± 0.46	39.33 ± 3.35	37.22 ± 1.20
Buzağılama - gebe kalma aralığı (gün)	59.7 ± 29.2	50.87 ± 12.3	52.75 ± 13.78	57.86 ± 14.48	64.13 ± 18.57
Her gebelik için tohumlama sayısı	1.75 ± 0.88	1.87 ± 0.64	1.87 ± 0.64	2.0 ± 0.81	2.25 ± 0.88
Gebe kalma oranı (3 tohumlama sonrası)	8 / 10 %80	8 / 10 %80	8 / 10 %80	7 / 10 %70	8 / 10 %80
İlk tohumlamada gebe kalma oranı	4 / 10 %40	2 / 10 %20	2 / 10 %20	2 / 10 %20	2 / 10 %20
İkinci tohumlamada gebe kalma oranı	2 / 6 %33.33	5 / 6 %83.3	5 / 6 %83.3	3 / 6 %50	2 / 6 %33.33
Üçüncü tohumlamada gebe kalma oranı	2 / 4 %50	1 / 4 %25	1 / 4 %25	2 / 4 %50	4 / 4 %100

Tablo 3. Kan progesteron değerleri.
Table 3. Blood progesterone values.

	Grup I (Kontrol)	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
15	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.09 ± 0.07	0.07 ± 0.03	0.12 ± 0.09
18	0.10 ± 0.10	0.79 ± 0.13	0.99 ± 0.10	0.69 ± 0.15	0.94 ± 0.10
25a*	0.77 ± 0.62	1.66 ± 0.25		1.35 ± 0.23	
25b**		2.12 ± 0.30		1.92 ± 0.22	
26a	0.94 ± 0.59	1.85 ± 0.32		1.49 ± 0.21	
26b		2.45 ± 0.33		2.13 ± 0.23	
27a	0.97 ± 0.64	2.14 ± 0.42		1.68 ± 0.24	
27b		2.70 ± 0.38		2.38 ± 0.30	
28a	1.37 ± 0.70	2.40 ± 0.50		1.86 ± 0.27	
28b		3.03 ± 0.43		2.51 ± 0.36	
29a	1.24 ± 0.72	2.61 ± 0.55		2.10 ± 0.35	
29b		3.28 ± 0.52		2.69 ± 0.35	
30a	1.26 ± 0.78	2.89 ± 0.62		2.34 ± 0.38	
30b		3.45 ± 0.78		3.03 ± 0.39	
31a	1.41 ± 0.77	3.15 ± 0.68	2.67 ± 0.48	2.37 ± 0.27	2.17 ± 0.47
31b				1.45 ± 0.32	1.08 ± 0.35
33		0.45 ± 1.10	0.10 ± 0.08	2.47 ± 0.38	2.43 ± 0.63
34	1.49 ± 0.72	0.54 ± 1.08	0.11 ± 0.12	2.68 ± 0.89	2.53 ± 0.80

a* : İlaç uygulamadan hemen önce.
a* : Before the drug infusion.

b** : İlaç uygulamadan bir saat sonra.
b** : One hour after the drug infusion.

gebe kalma aralığının 60-100 gün arasında olması gerektiğini bildirmektedirler. Çalışmada kontrol grubu olarak alınan grupta buzağılama-tekrar gebe kalma aralığı 59.7 ± 29.2 gün olarak bulunmuştur. Bu olgu araştırmacıların belirttiği günden az bulunmuştur. Çalışmada Grup III'de de buzağılama-gebe kalma aralığının kontrol grubuna oranla daha kısaldığı gözlenmiştir. Bu da araştırmacıların (6,42) sonuçları ile paralellik göstermiştir. Çalışma grupları arasında en düşük buzağılama-gebe kalma aralığına sahip olan Grup II'de uygulanan betaadrenomimetik ilacın (Bamethane sulphate) uterus involüsyonu üzerine olan olumlu etkisi araştırmacıların (10,39,52) bulguları ile paralellik göstermiştir. Araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda betaadrenomimetik ilaçların uterus involüsyon oranlarını etkilediğini (22) ve ovaryum üzerindeki yapıların fonksiyonlarını destekleyerek gebe kalma sürelerinde kısalmalara neden ola-

bileceklerini bildirmektedir. Kesler ve ark. (21). β-antagonistlerin fertilité üzerine etkisini araştırmış ve bu çalışmasında postpartum ilk tohumlama zamanında yapılan tedavilerde sonuçların iyi olmadığını ve buzağılama-gebe kalma aralığının uzadığını, tohumlamayı takip eden betaadrenomimetik uygulamalarında daha iyi gebelik elde edildiğini bildirmektedir.

Betaadrenomimetik uygulaması sonrasında luteal regresyon zamanında bir değişikliğe rastlanmadığını ve bunun sonucunda ovulasyonların görülmediğini belirterek, buzağılama-gebe kalma aralığının uzayabileceğini vurgulanmıştır (5,12,29). Çalışmada, V. Grup içerisinde bu araştırmacıların bulguları ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Reprodüktif parametre olarak kabul edilen, her gebelik için gereken tohumlama sayıları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diğer gruplarda belirgin bir artış göstermiştir. Sonuçlar Kesler ve ark.'nın (21) belirttiği post-

partum ilk tohumlamada β_2 -antagonistlerinin iyi sonuç vermediği bulgusu ile paralellik göstermiştir.

Kesler ve ark. (21), betablokör veya GnRH sağıntısından sonra daha yüksek oranda gebelik elde etmişlerdir. Çalışmada IV. Grup içerisinde GnRH+betamimetik+betablokör'lerin birlikte kullanımları nedeni ile bu oranın daha düşük olduğu kanısına varılmıştır.

Çalışmada hormon uygulamalarından sonra metritis ve tohumlama öncesi anöstrus gibi reproduktif problemlerin ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bulgular, erken postpartum dönemde ovarium aktivitesinin uyanması için yapılan GnRH uygulaması sonucunda bu tür reproduktif problemlerin çıkabileceği bulguları ile (7,8,11,19,24) paralellik göstermiştir.

Prostaglandin $F_2\alpha$ uygulaması sonrasında kan progesteron seviyesi süratle düşen bu gruptaki inekler östrus göstermişlerdir. Araştırmacılar (5,25,26,29) betamimetik uygulamasından sonra kan progesteron düzeyinde belirgin bir artışın olduğunu, ancak bu artışların 1 saat içerisinde düştüğünü fakat devamlı uygulanması halinde bu artışların devam ettiğini bildirmişlerdir. Bu bilgilerle II. Grupta elde edilen bulgular arasında paralellik görülmektedir.

Wheeler ve ark. (49), koyunlarda betablokörlerin progesteron konsantrasyonunu düşürdüğünü fakat enjeksiyondan sonraki 70 dakika içerisinde bu düşüşün tekrar enjeksiyon öncesi düzeyine ulaştığını vurgulamaktadır. Aynı araştırmacı, betablokörlere bağlı olarak progesteron konsantrasyonunda meydana gelen azalmanın ovulasyonun sempatik stimülasyonu sonucunda olduğunu da belirtmektedir. Kotwica ve ark. (26), betablokörlerin siklusun luteal evresinde kullanıldığında progesteronda meydana gelen düşüşün siklus süresini etkilemediğini belirtmektedir. GnRH+betamimetik+betablokör uygulanan IV. Grupta ise progesteron düzeyleri II. Grupla benzerlik göstermiştir. Bu bulgular araştırmacıların belirttiği verilere (26,49) benzerlik göstermiştir.

Betablokörlerin $PGF_2\alpha$ kadar progesteron değerlerinde düşüşe neden olmadığı görülmektedir. Betablokörlerin progesteron miktarını düşürmelerine rağmen 70 dakika içerisinde tekrar yükselmesi ile luteolitik aktivitesinin olmadığı belirtilmiştir (26). Bu bulgular, çalışma bulgularıyla paralellik göstermiştir.

Betablokörlerin ovarium üzerinde artmış progesteronu düşürmelerine karşın östrusların oluşmasına neden olacak kadar bir luteolizis meydana getirmediği (16,25,26,49,50) çalışma bulgularıyla paralellik göstermiştir.

Sonuç olarak, çalışmada elde edilen bulgulara göre postpartum dönemin 15. gününde GnRH uygulamasını takiben uygulanan betamimetik enjeksiyonları ve betamimetik enjeksiyonlarını izleyen 2. günün sonunda yapılan $PGF_2\alpha$ enjeksiyonlarının postpartum dönemde buzağılama-ilk östrus, buzağılama-tekrar gebe kalma ara-

lığını kısaltmaları, reproduktif fertilitiyi arttırmaları nedeniyle kullanılabilir bir yöntem olduğu; buna karşın betablokörlerin gerek GnRH gerekse GnRH+betamimetik enjeksiyonlarından sonra kullanılmasının doğum sonrası fertilitite üzerine önemli bir etkisinin olmadığı kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. **Alaçam E** (1994): *Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon Sun'i Tohumlama ve Infertilite*. 1. baskı. Nurol Matbaacılık, Ankara.
2. **Ariens EJ, Simonis AM** (1983): *Physiological and pharmacological aspects of adrenergic receptor classification*. *Biochem Pharmacol.* **32**, 1539-1545.
3. **Arthur GH, Noakes DE, Pearson H** (1989): *Veterinary Reproduction and Obstetrics (Theriogenology)*. 6th ed. Bailliere Tindall, London.
4. **Bastidas P, Trocniz J, Verde O, Silva O** (1984): *Effect of restricted suckling and ovarian activity and uterine involution in Brahman cows*. *Theriogenology*. **21**, 525-531.
5. **Battista PJ, Poof JP, Deaver DR, Condon WA** (1987): *Biogenic amine regulation of bovine luteal progesterone production in vivo*. *J Reprod Fert.* **80**, 517-522.
6. **Benmrad M** (1985): *Ovulation, estrous and fertility traits of dairy cows after early postpartum treatment with gonadotropin releasing hormone and prostaglandin $F_2\alpha$* . *Diss Abstr Int.* **46**, 7-B.
7. **Bostedt H, Peche E, Strobl K** (1980): *Zur Auswirkung Frühzeitig Post Partum Verabreichtes GnRH-Gaben auf Puerperalverlauf und Konzeptionsergebnis bei Kühen nach Retentio Secundinarum*. *Berl Münch Tierarztl Wschr.* **90**, 184-188.
8. **Etherington WG, Martin SW, Cole JF** (1984): *The effect of GnRH and/or cloprostenol in the postpartum dairy cows. A field trial*. *Proc. Xth Int Cong Anim Reprod and AI*. Urbana-Champaign, **1**, 317.
9. **Etherington WG, Martin SW, Dohoo IR, Bosu WTK** (1985): *Inter-relationships between postpartum events, hormonal therapy reproductive abnormalities and reproductive performance in dairy cows: A path analysis*. *Can J Comp Med.* **49**, 261-267.
10. **Ford SP, Reynolds LP** (1983): *Role of adrenergic receptors in mediating estradiol 17β stimulated increases in uterine blood flow of cows*. *J Anim Sci.* **57**, 665-672.
11. **Freedman S** (1994): *Hormonal therapy in retained placenta and postparturient metritis*. *Israel J Vet Med.* **49**, 17-19.
12. **Gadsby JE, Keyes PI, Schwar T** (1985): *Do catecholamines play a physiologic role in regulating corpus luteum function in the pseudopregnant rabbit?* *Biol Reprod.* **32**, 907-915.
13. **Gerber GJ, Nies SA** (1985): *Beta-adrenergic blocking drugs*. *Ann Rev Med.* **36**, 145-164.
14. **Humphrey WD, Kaltenbach CC, Dunn TG** (1983): *Characterization of hormonal patterns in the beef cow during postpartum anestrus*. *J Anim Sci.* **56**, 445-453.
15. **Hussain AM, Daniel RCW** (1991): *Bovine normal and abnormal reproductive and endocrine functions during the postpartum period: A review*. *Reprod Dom Anim.* **26**, 101-111.

16. **Jordan WA, Caffrey JJ, Niswender GD** (1978): *Catecholamine-induced stimulation of progesterone and adenosine 3',5'-monophosphate production by dispersed ovine luteal cells.* Endocrinology. **103**, 385-392.
17. **Kamimura S, Ohgi T, Takahashi M** (1993): *Postpartum resumption of ovarian activity and uterine involution monitored by ultrasonography in Holstein cows.* J Vet Med Sci, **55**, 643-647.
18. **Kannisto P, Owman C, Wallis B** (1985): *Involvement of local adrenergic receptors in the process of ovulation in gonadotropin-primed immature rats.* J Reprod Fert. **75**, 357-362.
19. **Kayaalp O** (1983): *Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji.* 2. baskı. Cilt 3. Ulucan Matbaası, Ankara.
20. **Kayaalp O** (1985): *Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji.* 3. baskı. Cilt 2. Ulucan Matbaası, Ankara.
21. **Kesler DJ, Elze K, Görlach A** (1994): *Zum Einfluß von GnRH, HCG und β_2 -antagonisten auf die konzeptionsrate beim Rind. Ergebnisse einer Feldstudie. 27. Jahrestagung über Physiologie der Fortpflanzung, Berlin.* Reprod Domestic Anim. **29**, 249.
22. **Kesler DJ, Troxel TR, Hixon DI** (1980): *Effect of days postpartum and ovarian changes in postpartum suckled beef cows.* Theriogenology. **13**, 287-296.
23. **Kitaa JMA, Mitea ES** (1994): *Effects of antiarrhythmic drugs (Verapamil, Propranolol, and Lignocaine) on the electrocardiogram and haematology in Adrenaline-induced arrhythmias in dogs anaesthetized with Halothane.* Br Vet J. **150**, 365-376.
24. **Korematsu K, Takagi E, Kawabe T** (1993): *Therapeutic effects of Moxibustion on delayed uterine involution in postpartum dairy cows.* J Vet Med Sci. **55**, 613-616.
25. **Kotwica J, Skarzynski D, Jaroszewski J** (1990): *The coccygeal artery as a route for the administration of drugs into the reproductive tract of cattle.* Vet Rec. **127**, 8-40.
26. **Kotwica J, Skarzynski D, Jaroszewski J** (1991): *Involvement of β -adreno receptors in the regulation of luteal function in cattle.* Br Vet J. **147**, 89-196.
27. **Kotwica J, Skarzynski D, Jaroszewski J, Bogacki M** (1994): *The secretory function of corpora lutea stimulated by noradrenaline in cattle is not affected by prostaglandins.* 27. Jahrestagung über Physiologie der Fortpflanzung, Berlin. Reprod Domestic Anim. **29**, 255.
28. **Kotwica J, Skarzynski D, Jaroszewski J, Kotwica G** (1991): *Effect of PGF₂ α analogue on ovarian oxytocin and progesterone release in heifers: catecholamines are not involved in this process.* Anim Reprod Sci. **25**, 1-10.
29. **Luck MR, Junglas B** (1987): *Catecholamines and ascorbic acid as stimulators of bovine ovarian oxytocin secretion.* J Endocr. **114**, 423-430.
30. **Marcus GJ, Hackett AJ** (1986): *Use of enzyme linked immunosorbent assay for measurement of bovine serum and milk progesterone without extraction.* J Dairy Sci. **69**, 818-824.
31. **Martinez J, Thibier M** (1984): *Fertility in anoestrous dairy cows following treatment with prostaglandin F₂ alfa or the synthetic analogue fenprostalene.* Vet Rec. **21**, 57-59.
32. **McDonald LE** (1980): *Veterinary Endocrinology and Reproduction.* 3rd ed. Bailliere Tindall, London.
33. **McLeod BJ, Dodson SE, Peters AR, Lamming GE** (1991): *Effects of a GnRH agonist (Buserelin) on LH secretion in postpartum beef cows.* Anim Reprod Sci. **24**, 1-11.
34. **Morrow DA** (1980): *Current Therapy in Theriogenology.* 1st ed. WB Saunders Co. Philadelphia.
35. **Norjavaara E, Rosberg S, Gafvels M, Boberg BM, Selstam G** (1989): *β -adrenergic receptor concentration and subtype in the corpus luteum of the adult pseudopregnant rat.* J Reprod Fert. **86**, 567-575.
36. **Norjavaara E, Rosberg S, Gafvels M, Selstam G** (1984): *β adrenergic receptor concentration in corpora lutea of different ages obtained from pregnant mare serum gonadotropin- treated rats.* Endocrinology. **114**, 2154-2159.
37. **Norjavaara E, Selstam G, Damber JE, Johansson BM** (1983): *In vivo effect of noradrenaline on the cyclic AMP level in rat corpora lutea.* Acta Physiol Scand. **119**, 113-116.
38. **Paisley I.G, Mickelsen WD, Anderson PB** (1986): *Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows: A review.* Theriogenology. **25**, 353-381.
39. **Pennfather NJ, Paull DJ, Story ME, Ziccone SP** (1993): *Super-sensitivity of the stimulant action of noradrenaline and human myometrium near term.* Reprod Fertil Dev. **5**, 39-48.
40. **Perkins SN, Cronin MJ, Veldhuis JD** (1986): *Properties of β -adrenergic receptors on porcine corpora lutea and granulosa cells.* Endocrinology. **118**, 998-1005.
41. **Rawson CL** (1986): *Reproductive Management of Small Dairy Farms.* 390-394. In: DA Morrow (Ed). Current Therapy in Theriogenology. 2nd ed. WB Saunders Co. Philadelphia.
42. **Richardson GF, Archbald LF, Galton DM, Godke RA** (1983): *Effect of Gonadotropin-releasing hormone and Prostaglandin F₂ α on reproduction in postpartum dairy cows.* Theriogenology. **19**, 763-768.
43. **Roberts JS** (1991): *Veterinary Obstetrics and Genital Diseases (Theriogenology).* 3rd ed. Edwards Brothers Inc. Michigan.
44. **Schmidt G, Owman C, Sjöberg NO, Wallis B** (1985): *Influence of adreno-receptor agonists and antagonists on ovulation in the rabbit ovary perfused in vitro.* J Auton Pharmac. **5**, 241-250.
45. **Short RE, Bellows RA, Staigmiller RB, Berardinelli JG, Custer EE** (1990): *Physiological mechanisms controlling anestrus and infertility in post-partum beef cattle.* J Anim Sci. **68**, 799-816.
46. **Spicer LJ** (1986): *Catecholaminergic regulation of ovarian function in mammals: current concepts. Mini review.* Life Sci. **39**, 1701-1711.
47. **Thomas AP** (1987): *Effects of intrauterine infections on the resumption of normal ovulatory activity in postpartum dairy cows.* Diss Abstr Int. **48**, 1915-B.
48. **Vural R** (1989): *Sütçü İneklerde Erken Postpartum Dönemde GnRH, PGF₂ α Uygulamalarının Reprodüktif Performansa Etkileri Üzerinde Çalışmalar.* AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. Ankara.

49. **Wheeler AG, Lean J, Walker M** (1988): *Peripheral progesterone concentrations in the luteal phase ewe; effects of β -adrenergic receptor antagonist and two β_2 -adrenergic agonists.* J Endocr. **116**, 137-142.
50. **Wheeler AG, Walker M, Lean J** (1987): *Influence of adrenergic receptors on ovarian progesterone secretion in the pseudopregnant cat and oestradiol secretion in the oestrous cat.* J Reprod Fert. **79**, 195-205.
51. **Widicus S, Randel RD, Humphrey WD** (1987): *Influence of repeated low doses of gonadotropin releasing hormone on postpartum interval and serum luteinizing hormone in Brahman cross cows.* Theriogenology, **27**, 711-719.
52. **Zahradnik HP, Quaas L, Golle C** (1984): *The effect of alpha and beta adrenergic modulation on prostaglandin liberation (PGE_2 , $PGF_2\alpha$, PGI_2) in human gestational myometrium.* Acta Endocr Supp. **264**, 73.

Yazışma adresi:

Doç.Dr. Mustafa Kaymaz

AÜ Veteriner Fakültesi

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

06110, Ankara

mkaymaz@veterinary.ankara.edu.tr